

Determinación de residuos de cloranfenicol en alimentos de origen animal destinados a consumo humano en la región central de Venezuela.

Elena del C. Briceño¹; Elías R. Ascanio¹; José G. Riera²; Darwin Arrieta¹; Gema C. Maniglia¹ y Sergio A. Flores¹.

¹Cátedra de Farmacología, ²Cátedra de Producción Animal, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Central de Venezuela. Correo electrónico: edelcbf@gmail.com

1. Resumen

El cloranfenicol es un antibiótico de amplio espectro. Hay evidencias de que el cloranfenicol puede producir serios efectos sobre la salud humana (Anemia aplásica y síndrome gris). En Venezuela, la prohibición del uso del cloranfenicol data de 1988. Recientemente laboratorios de control de la Unión Europea, Estados Unidos y Canadá, han detectado residuos de este antibiótico en alimentos de origen animal procedentes de países asiáticos y Sur América, lo que indica que se está utilizando y es posible que en Venezuela se esté comercializando, el objetivo fue determinar la presencia de residuos de cloranfenicol en alimentos de origen animal que se consumen en el centro del país; para lo cual se recolectaron muestras de hígado y riñón de bovinos; riñón de cerdos, hígado de pollos de engorde, a nivel de plantas beneficiadoras, y en muestras de leche de larga duración, para consumo humano. Todas las muestras fueron procesadas y analizadas utilizando el protocolo del *kit* para determinar la presencia de residuos de cloranfenicol por el método de ELISA (RIDASCREEN®) Los resultados demuestran la presencia de residuos de cloranfenicol en hígado y riñón de bovinos en el 50% de las muestras, en el 17% de las muestras de riñón de cerdos, en hígados de pollos de engorde en el 73% de las muestras y en leches de larga duración producida para el consumo humano en el 100% de las muestras procesadas. Estos resultados son de gran relevancia ya que indican que en Venezuela, se está comercializando el cloranfenicol de forma ilegal.

2. Introducción

El cloranfenicol es un antibiótico de amplio espectro de actividad contra bacterias gram-positivas, gram-negativas y rickettsias. Fue aislado por Ehrlich y colaboradores en 1947 de cultivos de *Streptomyces venezuelae* (Ehrlich *et al.*, 1947).

En el pasado, fue ampliamente usado para tratar terapéutica y profilácticamente a animales productores de alimentos; especialmente en el tratamiento de mastitis en vacas. Hay evidencias de que el cloranfenicol puede producir serios efectos sobre la salud humana. Debido a que estos efectos tóxicos no son dosis-dependiente, ningún nivel de “no efecto” puede ser establecido y un nivel de cero tolerancia fue fijado para este compuesto en los alimentos (Montoya, 2002^b).

Los residuos de cloranfenicol en carne y leche, constituyen un problema de salud pública porque pueden causar anemia aplásica y síndrome gris en humanos; además, el uso del cloranfenicol en vacas lecheras ha sido relacionado en humanos con infecciones por *Salmonella* resistentes al cloranfenicol (Spika *et al.*, 1987)

El uso del cloranfenicol en medicina veterinaria ha sido prohibido en animales para consumo humano y el Comité de expertos de la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación, y la Organización Mundial de la Salud (FAO/OMS por sus siglas en inglés) sugirió cero tolerancias para los residuos de cloranfenicol (FAO/OMS, 2002).

En Venezuela, la prohibición del uso del cloranfenicol data de 1988, siguiendo la regulación del Ministerio de Agricultura y Cría Resolución 34.100.

El cloranfenicol nunca fue aprobado para usar en animales de consumo en los Estados Unidos y desde 1994, el empleo de este antibiótico ha sido prohibido efectivamente en la Unión Europea, Actualmente, el grado de vigilancia y control de residuos de esta droga en animales y sus productos primarios ha incrementado y es considerado de gran importancia en la Unión Europea y otros países como Estados Unidos y Canadá. (Bayo *et al*, 1994).

Recientemente, se ha reportado el descubrimiento del cloranfenicol en diferentes alimentos; así tenemos que en el año 2000, se realizaron análisis de mieles importadas por Estados Unidos procedentes de China ante la sospecha de la existencia de residuos de cloranfenicol algunos de los cuales resultaron positivos (Rodríguez, 2005).

En Agosto de 2001, la Autoridad de Salud Alemana detecta residuos de cloranfenicol en un cargamento de camarón procedente de China, Seguidamente, se confirma la presencia de residuos de este antibiótico en cargamentos de camarón procedentes de Vietnam e Indonesia (Montoya, 2002^a).

En marzo del 2002, durante pruebas de rutina para detectar residuos de drogas en miel, la Agencia de Inspección de Alimentos de Canadá (CFIA, por sus siglas en inglés) descubrió la presencia de cloranfenicol en un envío de miel desde China. En ese mismo año detectan residuos de cloranfenicol en gambas y camarones del Brasil (Fernández, 2004).

Entre los años 2002-2003, varios laboratorios de control en los países miembros de la Unión Europea, detectaron cantidades de residuos de drogas veterinarias prohibidas, principalmente cloranfenicol en alimentos de origen animal importados desde Sur América (Fernández, 2004)

En agosto de 2003, los laboratorios de control de importaciones de Estados Unidos detectaron residuos de nitrofuranos y cloranfenicol en la miel proveniente de Argentina (Fernández, 2004)

En Diciembre de 2004, se descubre en España (Cyberagrópolis, 2005), que siete explotaciones ganaderas en las Islas Canarias utilizaban cloranfenicol para alimentar aves, cerdos, corderos y vacas. Estos hallazgos indican que de nuevo se está utilizando esta droga en animales de producción de alimentos en otros países y es posible que en Venezuela se esté comercializando, el objetivo fue determinar la presencia de residuos de cloranfenicol en alimentos de origen animal que se consumen en el centro del país; para lo cual se recolectaron muestras de hígado y riñón de bovinos; riñón de cerdos, hígado de pollos de engorde, a nivel de plantas beneficiadoras, y en muestras de leche de larga duración, para consumo humano.

3. Materiales y Métodos

Todas las muestras fueron recolectadas durante los meses de Agosto a Diciembre de 2004.

3.1. Muestras de hígados y riñones de bovinos

Las muestras de hígados y riñones de bovinos fueron tomadas de las dos principales plantas beneficiadoras de bovinos que funcionan en el Estado Aragua.

3.2. Muestras de riñones de cerdos

Las muestras de riñones de cerdos fueron tomadas de las tres principales plantas beneficiadoras de cerdos que funcionan en el Estado Aragua. Dichas muestras fueron

escogidas de los animales procedentes de las granjas ubicadas en el Estado Aragua y Carabobo.

3.3. Muestras de hígados de pollos

Las muestras de hígados de pollos fueron tomadas en una planta beneficiadora de aves del Estado Carabobo y los animales procedían de 15 granjas de pollos de engorde localizadas en este mismo estado.

3.4. Muestras de leche

En forma aleatoria, se tomaron 12 muestras de leche de larga duración, comercializadas a nivel de los supermercados del Estado Aragua, y se llevaron al laboratorio para posteriormente realizar la extracción.

3.5. Procesamiento de las muestras

En forma aleatoria, se tomaron 5 muestras de hígados y 5 riñones de las canales de los animales que provenían de un mismo estado o granja, hasta completar los grupos y se almacenaron refrigeradas a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ en pool de 5 muestras cada uno, para posteriormente realizar la extracción luego fueron procesadas y analizadas según el método de *screening* oficial de la Association of Official Agricultural Chemists (AOAC por sus siglas en inglés) de ELISA -RIDASCREEN[®] (límite de detección: 12,5 ng/kg), que se basa en reacciones antígeno-anticuerpos y permite la determinación cuantitativa de cloranfenicol mediante enzoinmunoensayo competitivo en microplaca (Montoya, 2002^a), y fueron leídas en un Espectrofotómetro de placa (Neogen[®] Corporation, LOG/LOGIT versión 1,06, USA) en el laboratorio de la Cátedra de Farmacología.

3.6. Análisis estadístico de los datos

La investigación realizada fue del tipo no experimental transeccional descriptivo, ya que los datos fueron recolectados en un solo momento y se realizaron descripciones comparativas entre grupos. (Hernandez, *et al.*, 1998)

4. Resultados y Discusión

En la Figura 1 se comparan niveles de cloranfenicol ($\eta\text{g/kg}$) detectados en muestras de hígado y riñón que resultaron positivas por Estados recolectadas en las plantas beneficiadoras de bovinos del Estado Aragua. Se evidencia que de los 30 *pools* de muestras de hígado y riñón, 15 resultaron positivas a la presencia de niveles

detectables de cloranfenicol, los cuales oscilaron entre 16,4 ng/kg y 3094,2 ng/kg, además los Estados con niveles más altos detectados fueron Yaracuy y Barinas.

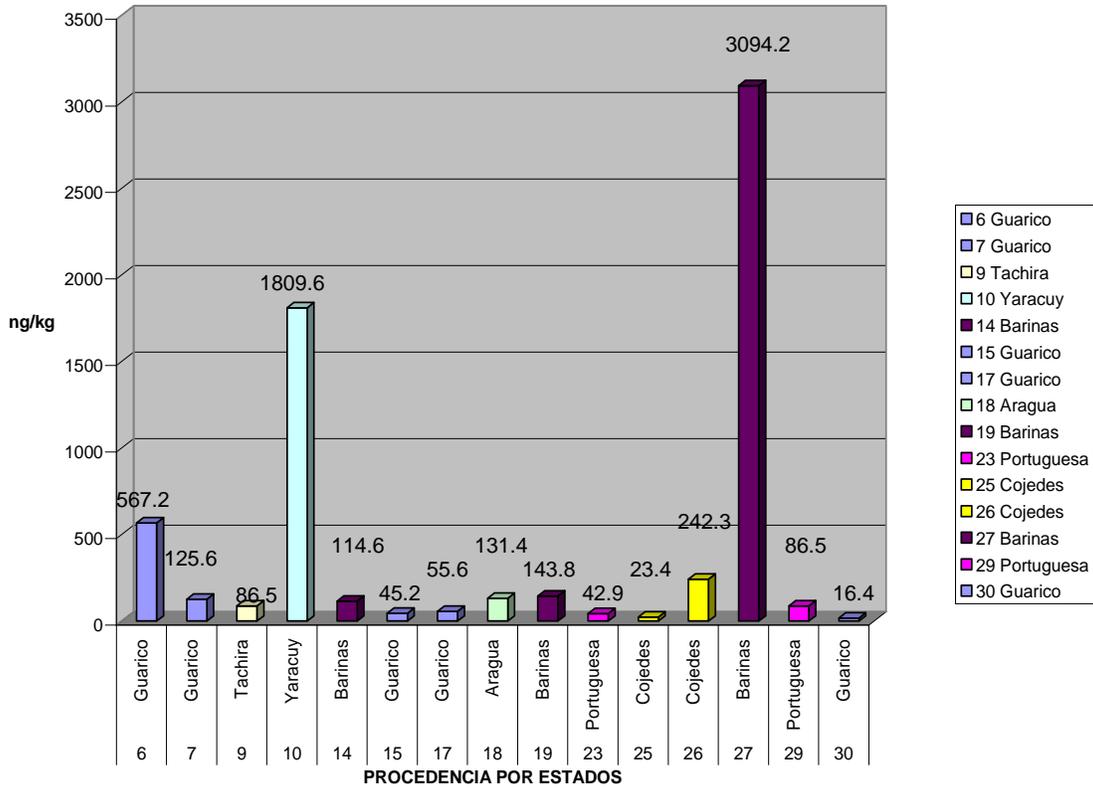


Figura 1. Comparación por estados de residuos de cloranfenicol (ng/kg) en muestras de hígado y riñón recolectadas en plantas beneficiadoras de bovinos del Estado Aragua. Agosto - Diciembre 2004.

La destrucción del cloranfenicol por el contenido ruminal impide la administración de este fármaco por vía oral en animales con el rumen funcional, por esta razón, posiblemente se utiliza el cloranfenicol base en propilen glicol por vía intramuscular o subcutánea, existen reportes que por esta vía, hay presencia del antibiótico en los tejidos por un tiempo mayor; además Knight, 1981 demostró que cantidades significativas del fármaco persisten en el riñón, orina y sitio de inyección hasta 21 días después de su administración vía intramuscular en bovinos con cloranfenicol base.

El alto porcentaje de muestras positivas en bovinos en los Estados llaneros, hace presumir que el cloranfenicol se está utilizando como tratamiento terapéutico en

animales enfermos que fueron llevados al beneficio sin cumplir con los tiempos de retiro reglamentarios.

En la Figura 2, se evidencian los resultados obtenidos en las canales de cerdos, de 30 *pools* de riñón procesadas, cinco fueron positivas a la presencia de niveles de cloranfenicol, los cuales van desde 13,6 $\eta\text{g}/\text{kg}$ hasta 42,9 $\eta\text{g}/\text{kg}$.

Para determinar la presencia de cloranfenicol en las canales de cerdo, se tomó como muestra la médula renal pues es allí donde se obtienen las mayores concentraciones de la droga (Cooper, *et al.*, 1998) Además, el cloranfenicol se elimina principalmente a través del riñón (Lemos, 2002).

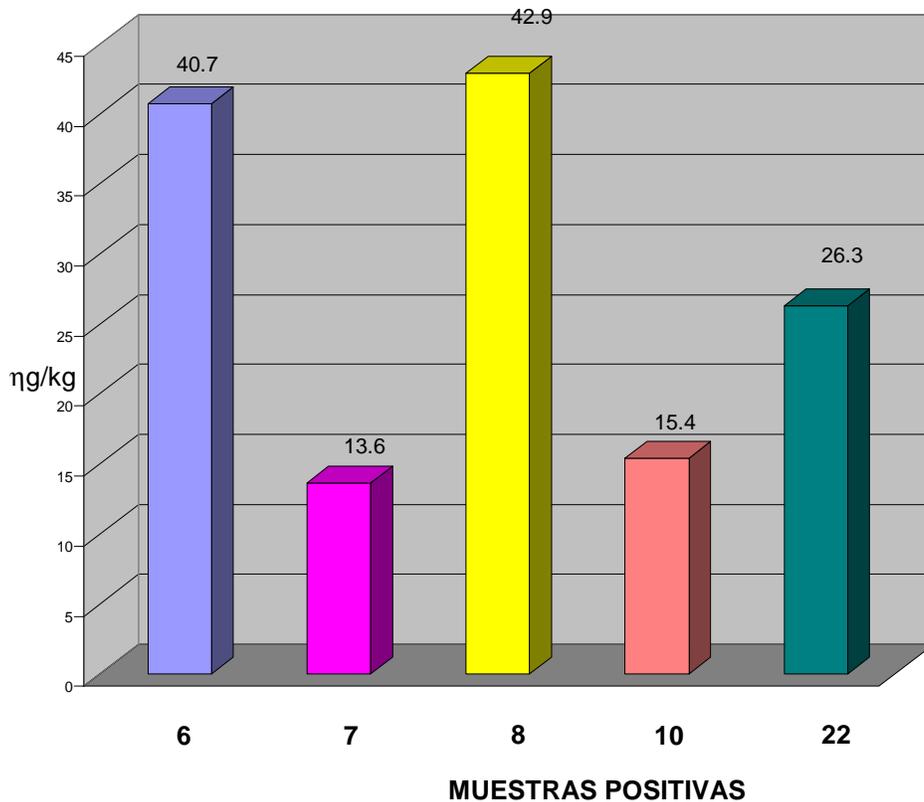


Figura 2. Niveles de cloranfenicol ($\eta\text{g}/\text{kg}$) en muestras de riñón positivas recolectadas en plantas beneficiadoras de cerdos del Estado Aragua. Agosto - Diciembre 2004.

En un estudio realizado por Mercer y colaboradores en 1980, observó que cuando el antibiótico se administra por vía oral, los niveles obtenidos son significativamente mayores que cuando se administra por vía intramuscular y pueden detectarse niveles hasta 6 horas postratamiento. Por otro lado, en los animales enfermos, los residuos de

cloranfenicol pueden persistir 2 a 3 veces más que en los sanos (Knight, 1981). Esto permite especular que bien sea que el antibiótico se esté administrando en estas granjas como tratamiento preventivo en el alimento o en el agua, o que se usó como tratamiento terapéutico en animales enfermos que fueron llevados al beneficio, no se están cumpliendo los tiempos de retiro cuando se usa este antibióticos.

En la Figura 3 se muestran los resultados obtenidos cuando se procesaron los *pools* de hígados de pollos recolectados de la planta beneficiadora del Estado Carabobo. Se observa que de las 15 granjas muestreadas, 11 tuvieron niveles detectables de cloranfenicol que van desde 45,2 $\eta\text{g}/\text{kg}$ hasta 865 $\eta\text{g}/\text{kg}$.

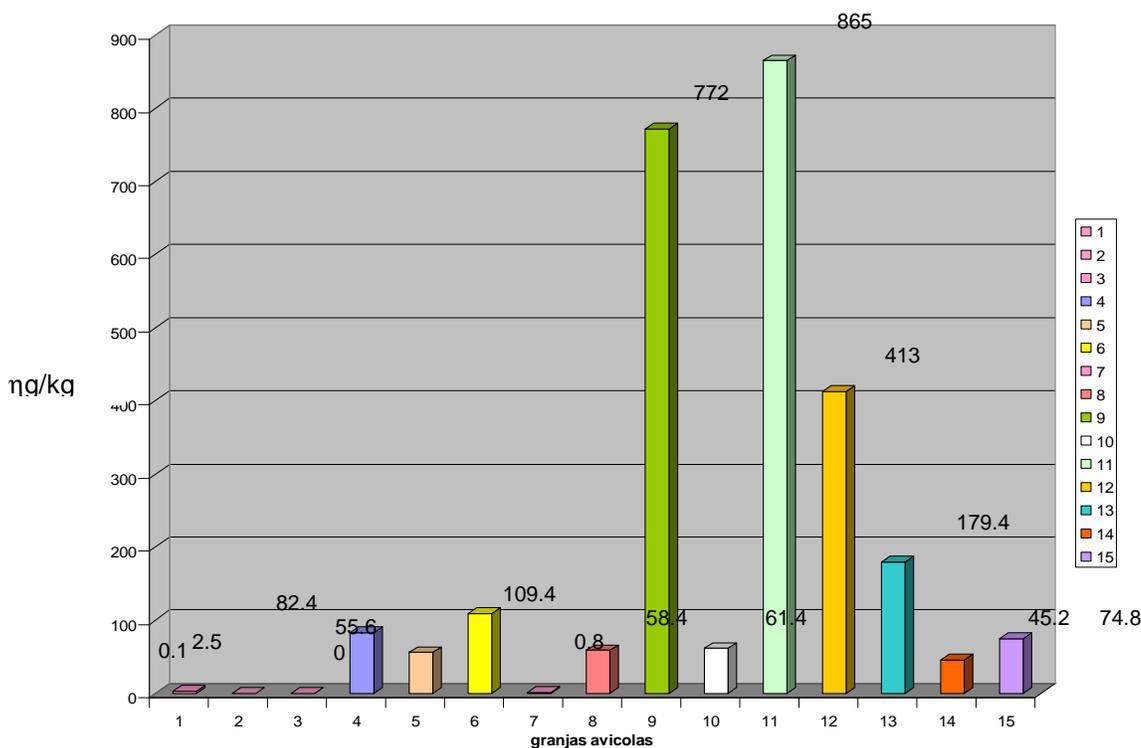


Figura 3. Niveles de cloranfenicol ($\eta\text{g}/\text{kg}$) en muestras de hígado de pollos procedentes de diferentes granjas del Estado Carabobo. Agosto - Diciembre 2004.

En las explotaciones de aves, por la gran cantidad de animales confinados en pequeños espacios, se administran antibióticos en dosis sub-terapéuticas en forma preventiva o terapéutica, principalmente en el agua de bebida y así se trata al mismo

tiempo a toda la población. El cloranfenicol en las aves se absorbe bien por vía oral y su media vida de eliminación es de 6 a 7 horas aproximadamente y pueden obtenerse niveles residuales en los tejidos hasta 12 días postratamiento (Anadon, *et al.*, 1994).

Los resultados de las muestras de leche de larga duración, se evidencian en la Figura 4, se observa que todas las muestras resultaron positivas al cloranfenicol en niveles que van desde 52,8 $\eta\text{g}/\text{kg}$ hasta 932,7 $\eta\text{g}/\text{kg}$.

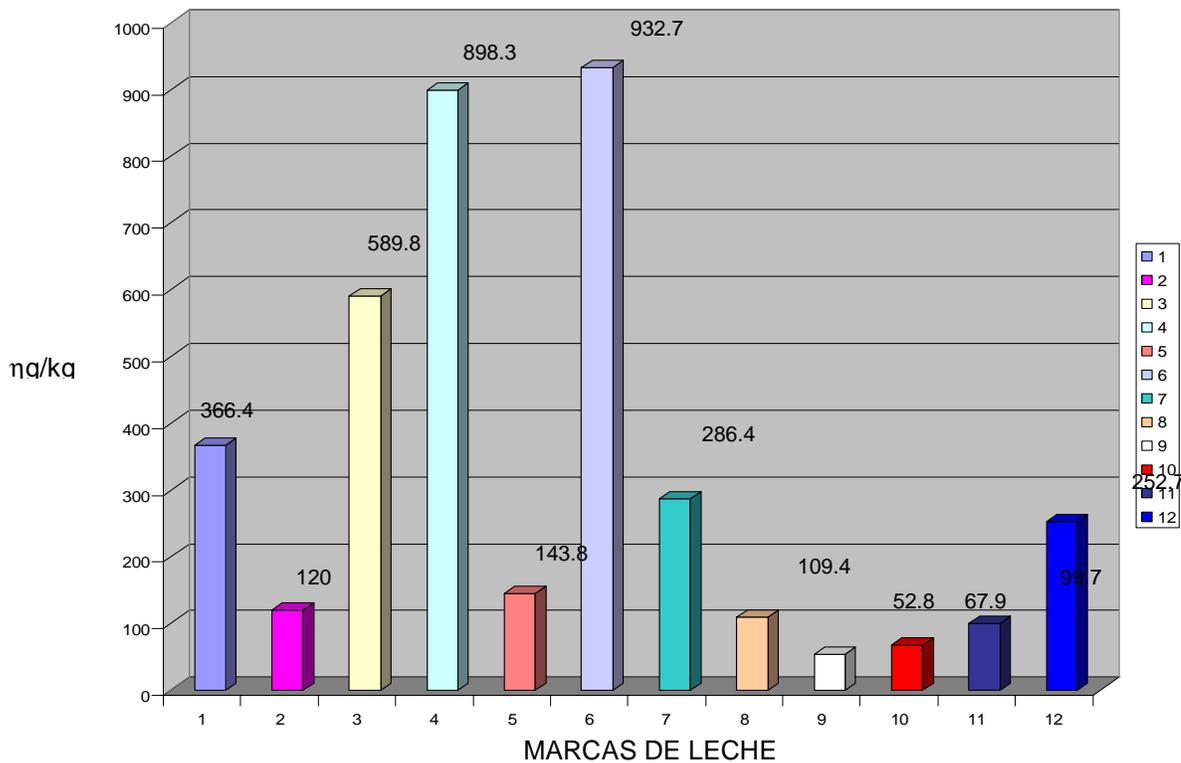


Figura 4. Niveles de cloranfenicol ($\eta\text{g}/\text{kg}$) en muestras de leche de larga duración, de diferentes marcas comercializadas en el Estado Aragua. Agosto - Diciembre 2004.

En animales lactando, cuando el cloranfenicol se administra por vía intramuscular o intravenosa, la concentración en leche es solo cerca de la mitad de la del suero y los residuos son insignificantes después de 36 horas del último tratamiento (Knight, 1981). Tomando en cuenta las características farmacocinéticas del cloranfenicol, en el caso de las vacas productoras de leche no debería haber residuos del antibiótico en las leches de larga duración muestreadas, podríamos especular que el cloranfenicol está siendo

añadido a la leche para aumentar su durabilidad ya que es un antibiótico efectivo y barato. Es importante destacar que el cloranfenicol no es afectado por la pasteurización de la leche (San Martín, 1997).

5. Conclusiones

Se determinó la presencia de residuos de cloranfenicol en alimentos de origen animal que se consumen en el centro del país. Estos resultados son de gran relevancia ya que indican que en Venezuela, se está comercializando el cloranfenicol de forma ilegal.

6. Recomendaciones

6.1. Crear programas de vigilancia para la detección de la presencia de residuos de antibióticos prohibidos en productos de origen animal destinados al consumo humano y velar por que se cumpla la Resolución 34.100 del Ministerio de Agricultura y Cría sobre la prohibición del uso del cloranfenicol en animales para consumo humano.

6.2. Crear programas de control del uso de medicamentos veterinarios de forma adecuada, especialmente en cuanto a dosificación y tiempo de retiro de los fármacos.

7. Referencias Bibliográficas

Ehrlich J.; Q.R. Bartz; R.M. Smith; D.A. Joslyn 1947. Chloromycetin a new antibiotic from soil actinomycete. Science. 106: 417.

Montoya, N. 2002b Análisis de residuos de cloranfenicol y nitrofuranos. [on line]. En: CENAIM INFORMA Boletín informativo N° 70. Disponible en: <http://www.cenaim.espol.edu.ec/publicaciones/quincenal/bquinc70.pdf>.

Spika, J.S.; S.H. Waterman; G.W Hoo; M.E St Louis; R.E Pacer; S.M James; M.L Bissett; L.W. Mayer; J.Y Chiu; B. Hall 1987 Chloramphenicol-resistant salmonella Newport traced through hamburger to dairy farms. A major persisting source of human salmonellosis in California. N. Engl. J. Med. 316, 565-70.

FAO: Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación: El estado mundial de la pesca y la acuicultura. [on line] 2002. Disponible en: <http://www.fao.org/documents>

Venezuela. MINISTERIO DE AGRICULTURA Y CRÍA. 1988. Prohibición del uso del cloranfenicol y demás sustancias que lo contengan en animales cuyos productos estén destinados al consumo humano; bovinos de carne y leche, ovinos, caprinos, cerdos, aves, conejos, peces. Resolución 34.100 del 24/11/98. Caracas,1p.

Bayo, J.; M.A. Moreno; J. Prieta; S. Díaz; G. Suárez; L. Domínguez 1994. Chloramphenicol extraction from milk by using the diphasic diálisis method followed by liquid chromatographic determination. J. AOAC Int. 77(4): 854-856.

Rodríguez, J.J. 2005 La presencia de cloranfenicol en productos avícolas [on line] En: consumaseguridad.com Disponible en: <http://www.consumaseguridad.com/web/es/investigacion/2005/12/14/21562.php>

Montoya, N. 2002a. Residuos de antibióticos en camarones: Límites residuales y detección de fenicoles. [on line]. En: CENAIM INFORMA Boletín informativo N° 54 Disponible en: <http://www.cenaim.espol.edu.ec/publicaciones/quincenal/bquinc54.pdf>

Fernández, A. Internacional trade of animal food products from south american countries: Cases of detection of residues of banned veterinary drugs. 2004. [on line]. Disponible en: <http://www.fao.org/docrep/008/y5723eOjhtm>.

Cyberagrópolis, S.L. 2005. El gobierno balear rechaza que exista peligro en el consumo de carne con cloranfenicol. [on line]. Disponible en: <http://www.adiveter.com/ftp/noticies/noticia1320.pdf?PHPSESSID=6c72acae>.

Hernandez, R.; Fernandez, C.; Baptista, P. 1998. Diseños no experimentales de investigación. En: Metodología de la Investigación. 2º Ed. Editorial Interamericana McGraw-Hill. México. Pp 183-201.

Knight, A.P. 1981. Chloramphenicol therapy in large animals. J. Am. Vet. Med. Assoc. 178 (3): 309-310.

Cooper, A.D.; J.A. Tarbin; W.H.H. Farrington; G. Shearer 1998. Aspects of extraction, spiking and distribution in the determination of incurred residues of chloramphenicol in animal tissues. *Food Addit. Contam.* 15 (6): 637-644.

Lemos, M.L. 2002 Antimicrobianos que inhiben la síntesis de proteínas. En: Botana, L.M., Landoni, F. y Martín-Jiménez, T. (Ed.). *Farmacología y Terapéutica Veterinarias*. McGraw-Hill Interamericana. p. 475-477.

Mercer, H.D. 1980. The comparative pharmacology of chloramphenicol. *J.A.V.M.A.* 176 (9): 923-924.

Anadón, A.; M.R. Martínez-Larrañaga 1999 Residues of antimicrobial drugs and feed additives in animal products: regulatory aspects. *Livestock Prod. Sci.* 59: 183-198.

San Martín, B. 1997 ¿Por qué debe prohibirse el empleo de cloranfenicol en animales de abasto? [on line] En: *TECNO VET*; Año 3 N° 2, Disponible en: <http://www.tecnovet.uchile.cl>